

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULET

Marija Meštrović

**Suvremene spoznaje o etiopatogenezi
psorijaze**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Meštrović

**Suvremene spoznaje o etiopatogenezi
psorijaze**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Krešimira Kostovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Popis skraćenica

AMP- antimikrobni protein

cAMP- ciklički adenozin monofosfat

CARD- *Caspase Recruitment Domain- Containing Protein 14*

DC- *Dendritic Cell*

GWAS- *Genome- Wide Association Studies*

IFN- interferon

IL- interleukin

JAK- Janus kinaza

LC- *Langerhans Cell*

mDC- *myeloid Dendritic Cell*

MHC- *Major Histocompatibility Complex*

miRNA- mikroRNA

NFκB- *Nuclear Factor kappa B*

NK- *Natural killer*

PASI- *Psoriasis Activity and Severity Index*

pDC- *plasmacytoid Dendritic Cell*

PDE4- fosfodiesteraza 4

PSORS- *Psoriasis Susceptibility*

STAT- *Signal Transducers and Activators of transcription*

Th- *T helper*

TLR- *Toll Like Receptor*

TNFα- *tumor necrosis factor alpha*

VEGF- *Vascular Endothelial Growth Factor*

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. KLINIČKI OBLICI PSORIJAZE	2
4.1 <i>Psoriasis vulgaris</i> (Kronična plak psorijaza)	2
4.2 <i>Psoriasis guttata</i> (Eruptivna psorijaza)	3
4.3 <i>Psoriasis pustulosa</i>	3
4.4 <i>Psoriasis erythrodermica</i>	3
4.5 Psorijatični artritis	4
5. PATOHISTOLOŠKA SLIKA PSORIJAZE	4
6. ETIOPATOGENEZA PSORIJAZE.....	5
6.1 Genetski čimbenici.....	5
6.2 Epigenetika	7
6.3 Okolišni čimbenici	7
6. 4 Imunopatogeneza psorijaze	8
6.4.1 Početna faza psorijaze	9
6.4.2 IL23 / Th 17 put.....	10
6.4.3 IL-22.....	11
6.4.4 Th1 i Th2 stanice	12
6.4.5 Unutarstanični signalizacijski putovi	12
6.5 Mikrocirkulacija	13
7. KOMORBIDITETI.....	13
8. LIJEČENJE	15
8.1 Biološki lijekovi	16
9. ZAHVALE	18
10. LITERATURA.....	19
11. ŽIVOTOPIS.....	30

1. SAŽETAK

Suvremene spoznaje o etiopatogenezi psorijaze

Marija Meštrović

Psorijaza je česta, kronična upalna bolest kože od koje boluje 1-3% svjetske populacije. Opisana su četiri klinička oblika psorijaze: kronična plak psorijaza (*psoriasis vulgaris*), eruptivna psorijaza (*psoriasis guttata*), *psoriasis pustulosa*, *psoriasis erythrodermica*. Kronična plak psorijaza najčešći je oblik psorijaze. Karakterizira ga pojava oštro-ograničenih, eritematoznih plakova koji su pokriveni srebrnkastim ljuskama. Predilekcijska mjesta su vlasište, laktovi, koljena i sakralno područje.

Psorijaza može biti izazvana nespecifičnim čimbenicima kao što su blaga trauma, opekline od Sunca i kemijski iritansi. Sustavni lijekovi (litij, nesteroidni protuupalni antireumatici, antimalarici, beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima) mogu uzrokovati egzacerbacije bolesti.

Patogeneza psorijaze je rezultat složenog međudjelovanja između imunološkog sustava, keratinocita, gena i okolišnih čimbenika. Stanice koje su od izuzetne važnosti za patogenezu psorijaze su dendritičke stanice i T pomoćničke stanice. Citokini koje izlučuju potiču povećanu proliferaciju keratinocita te migraciju upalnih stanica u kožu.

Istraživanja imunopatogeneze psorijaze su omogućila razvoj specifičnih i učinkovitih lijekova te su promijenila način liječenja psorijaze.

KLJUČNE RIJEČI: psorijaza, patogeneza, genetika

2. SUMMARY

Contemporary insights in the etiopathogenesis of psoriasis

Marija Meštrović

Psoriasis is a common, chronic inflammatory skin disease that affects 1-3% of the world population. Four subtypes of psoriasis have been reported: plaque psoriasis (*psoriasis vulgaris*), eruptive psoriasis (*psoriasis guttata*), pustular psoriasis (*psoriasis pustulosa*), erythrodermic psoriasis (*psoriasis erythrodermica*). Plaque psoriasis is the most common form of the disease. It is characterised by well-demarcated, erythematous plaques with silvery scale. Common affected sites include the scalp, elbows, knees and lumbosacral area.

Psoriasis can be provoked by non-specific triggers such as mild trauma, sunburn or chemical irritants. Systemic drugs (lithium, non-steroidal anti-inflammatory agents, antimalarials, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors) may exacerbate the disease.

Pathogenesis of psoriasis is a result of a complex interplay among genes, immune system, keratinocytes and environmental factors. Dendritic cells and T helper cells have been shown to be essential to the pathogenesis of psoriasis. Cytokines produced by these cells stimulate hyperproliferation of keratinocytes and migration of inflammatory cells into the skin.

The research into the immunopathogenesis of psoriasis has resulted in several highly specific and effective therapies and has changed the way psoriasis is treated.

KEY WORDS: psoriasis, pathogenesis, genetics

3. UVOD

Psorijaza je česta, kronična upalna bolest kože koja se manifestira različitim kliničkim oblicima, a nastaje kao posljedica složenih međudjelovanja genetskih, okolišnih i imunoloških čimbenika (di Meglio et al. 2014). Poznata je još od antičkih vremena, kada se smatrala varijantom lepre (Lowes et al 2009). U 19. stoljeću Robert Willan je prepoznao psorijazu kao zasebni klinički entitet, a 1841. Ferdinand von Hebra ju je imenovao (di Meglio et al 2014.).

Dijeli se na četiri glavna klinička oblika: psoriasis vulgaris, psoriasis guttata, psoriasis pustulosa i psoriasis erythrodermica. Najčešći oblik psorijaze je psoriasis vulgaris (85-90%) (Griffiths i Barker 2007) kojega karakteriziraju oštro-ograničeni simetrični eritematozni plakovi pokriveni srebrnkastim ljuskama. Predilekcijska područja kože su vlasište, laktovi, koljena i sakralno područje (Alwan, Nestle 2015).

Psorijaza je povezana s smanjenom kvalitetom života; pacijenti teže dobivaju stalni posao (Nestle et al 2009, Horn et al 2007, Gelfand et al 2004). Bolesnici koji boluju od psorijaze imaju povećan rizik od mnogih drugih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom, Chronova bolest, depresija, anksioznost, nealkoholna bolest jetre, diabetes mellitus (Griffiths i Barker 2007, Nestle et al 2009) što govori u prilog shvaćanju psorijaze kao sustavne upalne bolesti.

Učestalost psorijaze u Europi i Sjevernoj Americi iznosi od 2 do 4%, a ovisi o dobi, geografskoj lokaciji i genetskoj predispoziciji (Chadran i Raychaudhuri 2010). Učestalost je veća u odraslih (od 0.91% do 8,5%) nego u djece (0% do 2.1%) s dva vrška incidencije u dobi od 30-39 i 60 godina (Parisi et al. 2013.) Smatra se da jednako zahvaća i žene i muškarce.

Prema dobi u kojoj dolazi do pojave psorijaze, bolest možemo podijeliti u dva tipa. Tip I se javlja prije 40 godine i povezan je s pozitivnom obiteljskom anamnezom i težom kliničkom slikom bolesti, dok se tip II javlja nakon 40 godine, bez pozitivne obiteljske anamneze i s

povećan rizikom od razvoja psorijatičnog artritisa (Hensler i Chrisophers 1985; Gudjonsson et al 2002).

Težina psorijaze se procjenjuje koristeći Psoriasis Activity and Severity Index (PASI) vrijednost. PASI vrijednost procjenjuje površinu tijela koja je zahvaćena lezijama te težinu pojedinih lezija koristeći parametre eritema, zadebljanja i ljuškanja psorijatičnih lezija. Vrijednost može iznositi od 0 do 72.

Trenutno nema potpuno učinkovitog lijeka za psorijazu. Ciljevi liječenja su kontrola simptoma i postizanje dugotrajne remisije bolesti. U posljednjem desetljeću, istraživanja su dovela do promjene terapijskog pristupa zbog redefiniranja težine bolesti i terapijskih ciljeva (Deng et al, 2016).

4. KLINIČKI OBLICI PSORIJAZE

Psorijaza se dijeli u četiri glavna klinička oblika: *psoriasis vulgaris* (kronična plak psorijaza) , *psoriasis guttata* (eruptivna psorijaza) , *psoriasis erythrodermica* i *psoriasis pustulosa*. Daljnja podjela na podtipove bolesti ovisi o distribuciji (lokalizirana i generalizirana), anatomske lokalizaciji (fleksorna, psorijaza vlasišta, psorijaza dlanova ili/ i tabana, noktiju), debljini i veličini lezija, dobi u kojoj je osoba oboljela, aktivnosti bolesti (stabilna, aktivna) (Griffiths et al. 2007).

4.1 *Psoriasis vulgaris* (Kronična plak psorijaza)

Psoriasis vulgaris najčešći je oblik psorijaze, koji se javlja u 85-90% pacijenata. Lezije započinju kao eritematozne makule ili papule koje se šire periferno i konfluiraju u plakove (Raychaudhuri et al 2014). Tipične su lezije monomorfne, jasno ograničene, eritematozni plakovi pokriveni srebrnkastim lamelarnim ljuskama (Boehncke, Schon 2015). Kada se ljuske pokušaju ukloniti, često dolazi do sitnog točkastog krvarenja koje se naziva Auspitzov fenomen. Lezije se mogu pojaviti na bilo kojem dijelu tijela, ali se češće pronalaze u području vlasišta, koljena, laktova te retroaurikularno, periumbilikalno i perianalno. Pojava lezija se može izazvati mehaničkom traumom što se naziva Koebnerovim fenomenom. Inverzna

psorijaza je varijanta *psoriasis vulgaris* koja se pojavljuje u intertriginoznim područjima. Često joj nedostaju ljuske zbog trenja i vlažnosti kože u tim područjima. Sebopsorijaza je stanje do kojega dolazi kada se seboroični dermatitis i psorijaza pojavljuju zajedno, tipično na licu, vlasištu i presternalnoj koži (Boehncke, Schon 2015).

4.2 *Psoriasis guttata* (Eruptivna psorijaza)

Psoriasis guttata je oblik psorijaze kojemu najčešće prethodi infekcija gornjih dišnih putova streptokokom, a manifestira se brojnim sitnim eritematoznoskvamoznim lezijama koje su lokalizirane na trupu, nadlakticama i bedrima. Smatra se da do kožnih lezija dolazi zbog sličnosti proteina streptokoka i keratinocita što dovodi do ukrižene imunološke reakcije. Trećina djece nakon što preboli *psoriasis guttata*, kasnije razvije vulgarnu psorijazu (Martin et al 2006).

4.3 *Psoriasis pustulosa*

Psoriasis pustulosa je oblik psorijaze kojega karakteriziraju bijele, sterilne pustule. Prema kliničkim obilježjima dijeli se na generalizirani (von Zumbush) i lokalizirani oblik. Lokalizirani oblik se dijeli na *psoriasis palmoplantaris pustulosa* (Barber-Königsbeck) koji obuhvaća dlanove i tabane te na *acrodermatitis continua suppurativa* (Hallopeau) koji zahvaća vrškove prstiju i nokte. Generalizirani oblik je potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje prate sistavne manifestacije kao što su povišena tjelesna temperatura, slabost, leukocitoza. Većina slučajeva generalizirane pustularne psorijaze je uzrokovana recesivnom mutacijom interleukina (IL) 36 RN, dok kod pacijenata koji imaju *psoriasis vulgaris* i generalizirani oblik pustulozne psorijaze rijetko kada nalazimo mutirani IL36RN što govori o drugačijoj genetici pustuloznog oblika psorijaze (Boehncke, Schon 2015). Zbog toga se smatra da generalizirani oblik pustularne psorijaze treba shvatiti kao zaseban entitet, različit od onoga što se prije smatralo psorijazom (Boehncke 2015).

4.4 *Psoriasis erythrodermica*

Psoriasis erythrodermica je oblik psorijaze koji je obilježen pojavom generaliziranog eritema

koji obuhvaća većinu površine kože. Ljuskanje kože je površinsko i sitno (ako je prisutno). To je potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje ima brojne sistemske manifestacije kao što su hipotermija, edem udova, mialgije i slabost. Smatra se da ga može izazvati nagli prekid uzimanja lijekova kao što su kortikosteroidi i metotreksat (Ayala 2007, Di Meglio et al 2014)

4.5 Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je kronična upalna bolest zglobova, ligamenata, tetiva i fascija. Razvije ga 10-30% pacijenata koji boluju od psorijaze. 80% pacijenata koji boluju od psorijatičnog artritisa boluju i od psorijaze (Eder et al 2011). Razlikuju se tri temeljna oblika: asimetrični artritis, simetrični poliartritis te spondilitis.

5. PATOHISTOLOŠKA SLIKA PSORIJAZE

Psorijaza ima karakterističan histološki izgled (Krueger, 2002). Zbog ubrzane proliferacije keratinocita dolazi do zadebljanja epidermisa, zadebljanog stratum spinosum (akantoza) i do formiranja tankih izdanaka epidermisa usmjerenih prema dermisu. Zbog toga što je proces diferencijacije keratinocita promijenjen, dolazi do gubitka normalnog granularnog sloja kože, zadebljanog stratum corneum (hiperkeratoza) te zadržavanja jezgara u stratum corneum (parakeratoza). (Lowes et al. 2014). Osim keratinocita, u epidermisu se nalazi i upalni infiltrat koji se sastoji od T limfocita mahom CD8+, neutrofila, makrofaga i mastocita koji tvore subkornealne mikroapscese koji su poznatiji pod imenom Kogojeve pustule ili Munroovi mikroapscesi (Boehncke, Schon 2015).

U papilarnom dermisu se nalaze dilatirane krvne žile koje daju tipičnu crvenu boju psorijatičnim plakovima. Postoji i infiltrat T limfocita i dendritičkih stanica.

Osim hemalaun-eozin bojenja preparata psorijatičnih lezija, u svrhu istraživanja često se koristi imunohistokemija. Imunohistokemija omogućava uvid u raspored imunoloških stanica

u psorijatičnoj koži. Keratin 16 se u normalnoj koži nalazi u bazalnom sloju epidermisa, dok se u psorijatičnoj koži nalazi u svim slojevima epidermisa. CD207+ Langerhansove stanice (LC) se nalaze u donjim slojevima epidermisa u normalnoj koži dok se u psorijatičnoj koži nalaze u gornjim slojevima epidermisa. CD11c+ BDCA-1+ mijeloidne dendritičke stanice (DC) su jednako zastupljene i u normalnoj i psorijatičnoj koži, ali one koje se nalaze u psorijatičnoj koži su zrelije što se dokazuje ekspresijom DC-LAMP/CD208 (Lowes et al 2014)

6. ETIOPATOGENEZA PSORIJE

Psorijaza je složena multifaktorska bolest u kojoj različiti okolišni čimbenici (na primjer trauma, infekcija, stres, lijekovi) u genetički predisponiranih osoba potiču aktivaciju pretjeranog i loše kontroliranog upalnog odgovora u koži koji dovodi do povećane i ubrzane proliferacije keratinocita (Monteleone et al. 2011)

6.1 Genetski čimbenici

Postoji mnoštvo činjenica koje ukazuju na genetsku osnovu psorijaze. Populacijske studije pokazuju povećanu učestalost psorijaze među srodnicima oboljelog pacijenta u prvom i drugom koljenu u odnosu na opću populaciju (Lomholt 1963.) i 2-3 puta veći rizik u monozigotnih blizanaca u odnosu na dizigotne blizance (Farber i Nall 1998.). Iako se smatra da je učestalost psorijaze oko 2%, ona se razlikuje između različitih etničkih skupina pa je tako veća u Europi i Sjevernoj Americi, manja u Aziji (0.1%), izuzetno rijetka u Africi (Bowcock 2005). Postoje i etničke skupine u kojima nema psorijaze kao što su Mapuche u Čileu i stanovnici Američke Samoe (Farber i Nall 1998; Henseler i Christophers, 1985). Manjak potpune podudarnosti među monozigotnim blizancima i izostanaka jasnog obrasca naslijeđivanja u obitelji, podržava definiciju psorijaze kao složene genetske bolesti, koja se ispoljava putem složenih gen-gen i gen- okoliš interakcija (Edler et al. 2010, Capon et al. 2012, Di Meglio et al. 2014).

Genome Wide Association Studies (GWAS) su identificirale najmanje 12 kromosomskih lokusa koji su statistički značajno povezani uz psorijazu. Oni su nazvani *Psoriasis*

Susceptibility od 1 do 12 (PSORS 1-12) (Lowes et al 2014). Najvažniji od ovih lokusa je PSORS1 koji je odgovoran za naslijeđivanje 35-50% slučajeva bolesti (Trembath et al. 1997). PSORS1 se nalazi unutar MHC (*Major Histocompatibility Complex*) na 6p kromosomu. Točan identitet PSORS1 gena je kontroverzan zbog toga što se deset gena unutar te regije naslijeđuje vezano. Ipak, postoji konsenzus da je gen HLA-Cw6 PSORS1 gen. On kodira dio MHC1 antigena koji je odgovoran za prezentaciju antigena CD8+ limfocitima (Edler 2006).

PSORS2 se nalazi na 17q kromosomu. Putem NexGen sekvenciranja genoma otkrivena je mutacija u *Caspase Recruitment Domain- Containing Protein 14 (CARD14)*. Smatra se da mutacija u CARD14 genu dovodi do promijenjenog CARD14 proteina koji uz upalni okidač može izazvati nekontroliranu aktivnost *Nuclear Factor κB (NFκB)* pretjerane aktivnosti što dovodi do pretjerane transkripcije mnoštva gena uključujući i ključne kemokine (CCL20, CXCL8 / IL-8, IL-36γ/IL1F9) koji imaju ulogu u patogenezi psorijaze. Ovi citokini privlače dodatne stanice kao što su neutrofili, T limfociti, dendritičke stanice DC koje dolaze u područje upale i tamo proizvode vlastite upalne medijatore (Lowes et al. 2014).

GWAS su identificirale oko 50 genetskih lokusa povezanih s povećanim rizikom od psorijaze (Strange et al 2010, Tsoi et al 2012, Tsoi et al 2015, Yin et al. 2015, Harden et al. 2015). Neki od tih lokusa smješteni su unutar ili u blizini gena koji su odgovorni za imunološke procese bitne za razvoj psorijaze kao što su prezentacija antigena, NFκB signalizacija, urođena imunost (Alwan, Nestle 2015). ERAP1 je novootkriveni gen koji kodira aminopeptidazu koja regulira kvalitetu peptida koji se vežu za MHC1 molekulu, a smatra se da ima ulogu u psorijazi (Deng et al. 2016). Genske varijante koje su privukle mnogo interesa su one unutar ili blizu gena IL-12B, IL-23R, i IL-23A (Nair et al. 2008, Nair et al. 2009). Posebno zanimljiva varijanta gena je IL23R R381Q koja ima protektivan učinak putem atenuacije odgovora Th17 stanica na IL-23 (di Meglio et al. 2013). Osim u psorijazi, spomenuti geni utječu na mnoge fenotipske osobine, osobito na druge imunološki posredovane bolesti kao što su Chronova bolest, ankilozirajući spondilitis i celijakija (Tsoi et

al.2012) što potvrđuje prisutnost zajedničke genetske osnove među mnogim imunoški posredovanim upalnim bolestima

6.2 Epigenetika

Nova istraživanja upućuju na važnu ulogu epigenetike u naslijeđivanju psorijaze (Hou et al. 2013, Chandra et al. 2015, Trowbridge i Pittelkow 2014). Pronađena je hipometilacija 26 regija genoma u pacijenata koji boluju od psorijaze u usporedbi sa zdravima.

mikroRNA (miRNA) su nekodirajuće RNA molekule koje posttranskripcijski reguliraju ekspresiju gena. Zbog toga što reguliraju više od jedne trećine protein kodirajućih gena (Lewis et al. 2005) smatraju se jednim od najzastupljenijih regulatora ekspresije gena u ljudi. Do danas je pronađeno više od 250 miRNA čija je zastupljenost promijenjena u psorijazi (Hawkes et al. 2015). Usporedbe između zastupljenosti miRNA u psorijatičnoj koži i koži zdravih pacijenata nisu ustanovile značajne razlike (Joyce et al. 2011, Lerman et al. 2011, Raaby et al. 2015). miRNA koje se najčešće povezuju s psorijazom su miR-203, miR-146a, miR-21, miR-184, miR-210, miR-221 i miR-222. Dio tih molekula sudjeluje u regulaciji proliferacije i diferencijacije keratinocita, dok dio sudjeluje u regulaciji imunoloških procesa kao što su proizvodnja citokina, upale, *T helper* (Th)1 i Th2 stanica (Hawkes et al. 2015).

6.3 Okolišni čimbenici

Genetski čimbenici su samo dio patogeneze psorijaze. Bez posredovanja okolišnih čimbenika, epigenetskih modifikacija i upalnih odgovora, osoba koja ima visoku genetsku sklonost prema psorijazi, ne mora je razviti iako je pod većim rizikom nego opća populacija (Deng et al., 2016)

Smatra se da niz okolišnih utjecaja može izazvati psorijatične lezije u genetski podložnih osoba. Jedan od tih faktora je trauma kože koja može biti vezana uz tetoviranje, grebanje, piercing, kemijske iritanse i sunčane opekline. Sustavni lijekovi kao što su beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, litij, antimalarici i nesteroidni

protuupalni lijekovi također mogu izazvati egzacerbaciju bolesti. Streptokokni faringitis može izazvati pojavu psoriasis guttata putem ukrižene reakcije zbog sličnosti proteina streptokoka i proteina keratinocita. Infekcija HIVom se također smatra potencijalnim okidačem psorijaze.

U novije vrijeme se istražuje i povezanost između mikrobioma kože i razvoja psorijaze (Alwan i Nestle 2015). Otkriven je promijenjeni mikrobiološki profil u psorijatičnih lezija s obzirom na nezahvaćenu kožu pacijenata koji boluju od psorijaze i zdravih dobrovoljaca kod kojih je pronađena manja zastupljenost *Propionobacterium* i *Acinetobacteriae* (Gao et al, 2008)

Okidačima psorijaze često se smatraju i stres, pušenje i konzumacija alkohola. Ove povezanosti je tradicionalno teže potvrditi. Postoje istraživanja koja govore o povezanosti stresa i pušenja i pojave ili pogoršanja psorijaze (Naldi et al 2005, Jin et al. 2009, Ozden et al. 2011).

6. 4 Imunopatogeneza psorijaze

Godinama je ključno pitanje u istraživanjima patogenetskih mehanizama psorijaze bilo o primarnom zbivanju kod psorijaze, to jest je li psorijaza bolest uzrokovana primarno disfunkcijom keratinocita ili disfunkcijom imunološkog sustava. Zbog karakteristične makroskopske i mikroskopske slike, prvotno se smatralo da se radi o disfunkciji keratinocita. Naime, u normalnoj koži bazalni keratinociti se diferenciraju u spinozni, a potom granularni sloj kože, da bi naposljetku postali mrtvi keratinociti koji osiguravaju protektivnu fizikalnu barijeru (Watt 1989). Stanice spinoznog sloja kože izlaze iz proliferacijskog ciklusa i ulaze u proces terminalne diferencijacije koju obilježava sinteza i otpuštanje ekstracelularnih lipida. U normalnoj koži ovaj proces traje 28 dana, dok u psorijatičnoj koži traje oko 5 dana zbog čega dolazi do zadržavanja jezgre u korneocitima, smanjene sekrecije lipida, gubitka granularnog sloja i zadržavanja parcijalno diferenciranih keratinocita na površini kože što dovodi do stvaranja ljusaka tipičnih za psorijatične lezije (di Meglio et al. 2014).

Osim ubrzane i promijenjene proliferacije keratinocita, u psorijatičkim lezijama nalazimo i infiltrat T stanica, dendritičkih stanica, makrofaga i neutrofila (Schun et al, 2005).

Osim kliničke slike i patohistološkog nalaza, dodatnu konfuziju vezanu uz patogenezu psorijaze potaklo je nedovoljno poznavanje djelovanja lijekova koji su se koristili u liječenje psorijaze; kortikosteroidi i ostala imunosupresiva terapija te metotreksat za kojeg se smatralo da djeluje primarno na keratinocyte. Prve spoznaje da je psorijaza posredovana imunološkim mehanizmima donijela je uporaba fuzijskog proteina denileukin diftitoksa koji uzrokuje apoptozu aktiviranih T limfocita koji imaju IL-2 receptore. Histološki je došlo do deplecije T limfocita u psorijatičnoj leziji. Ovo istraživanje dovelo je do postavljanja hipoteze o tome da je psorijaza bolest posredovana aktiviranim T limfocitima koji infiltriraju pojedina područja kože, a koji se makroskopski manifestiraju kao psorijatični plakovi. Ova hipoteza je potvrđena daljnjom uporabom drugih fuzijskih proteina i monoklonskih protutijela kao što su abatecept, alefacept i efalizumab (Lowes et al. 2014).

6.4.1 Početna faza psorijaze

Jedan od najbolje opisanih mehanizama nastanka psorijaze je nakon mehaničke traume kože ili nakon infekcije kože. Tada dolazi do otpuštanja kationskog antimikrobnog proteina (AMP) LL-37 iz keratinocita. LL-37 se veže za fragmente DNA ili RNA (Lande et al. 2007; Ganguly et al. 2009) otpuštene iz oštećenih stanica kože (Ganguly et al 2009; Lin et al. 2011) formirajući LL-37 DNA ili LL-37 RNA komplekse. LL-37 DNA kompleksi se vežu za *Toll Like Receptor* (TLR9) u plazmacitoidnim dendritičkim stanicama (pDC) što uzrokuje početak stvaranja i otpuštanja tip 1 interferona, IFN- α i IFN- β . I Značaj interferona tipa 1 u razvoju psorijatične lezije je dokazan pokusom kada se transplatirala ljudska koža pacijenta koji boluje od psorijaze na AGR129 miša koji nema ni T ni B limfocite te vrlo smanjenu aktivnost *Natural Killer* (NK) stanica. Tu je tip1 interferona doveo do aktivacije i ekspanzije autoimunih T limfocita prisutnih u transplantatu i pojave psorijatične lezije (Nestle et al. 2005; di Meglio 2014). Osim na T limfocite, IFN α djeluje na mijeloidne DC (mDC) potičući njihovo sazrijevanje u zrele mDC (amDC).

pDC također izražavaju TLR8 za kojega se vežu LL-37 RNA kompleksi (Ganguly et al. 2008; Monteleone et al. 2011) i dovode do otpuštanja IFN α . LL-37 RNA kompleksi su karakteristični po tome što se vežu za TLR8 na klasičnim mDC (Downs, Dunnill 2000) i dovode do sazrijevanja mDC. Topička aplikacija imiquimoda (agonist TLR7/ TLR8) na kožu miša dovodi do upale kože slične psorijazi (van der Fits et al. 2009; Monteleone et al. 2011)

mDC mogu biti aktivirane LL-37 RNA kompleksima i tipom 1 interferona. mDC su ključne stanice koje luče niz citokina koji su zaslužni za aktivaciju T limfocita. Istraživanja su dovela do pronalaska ekstracelularne DNA u kompleksima s *neutrophil extracellular traps* što potvrđuje ovakav model početka psorijatične lezije (Kumar, Sharma 2010; Lowes et al. 2014).

6.4.2 IL23 / Th 17 put

Shvaćanje psorijaze kao Th1 i IFN γ posredovane bolesti koje se temeljilo na nalazu povećanog broja Th1 i Tc1 u plakovima i perifernoj krvi bolesnika (Schlaak et al. 1994; Austin et al. 1999; Friedrich et al. 2000) je narušeno otkrićem IL-23 i Th17 stanica i nizom genetičkih, kliničkih i eksperimentalnih nalaza koji upućuju na ključnu ulogu IL-23/ IL-17 puta u patogenezi psorijaze (di Cesare et al. 2009; di Meglio et al 2013) .

IL- 23 je heterodimerni citokin građen od p19 (kodiran od IL-23A) i od p40 (kojega dijeli s IL 12 i kojega kodira IL-12B) podjedinice i veže se za receptorski kompleks IL-23R i IL-12RB1. Povećane razine IL-23p19, IL-23p40 (Lee et al 2004) i IL-23R (Wilson et al 2007; Tonel et al. 2010) nalaze se u psorijatičnim lezijama, ali ne i povećane razine IL12p35 (di Meglio et al. 2014). Produciraju ga zrele mDC i makrofagi (Lee et al 2004), a djeluje na Th17 stanice tako da potiče njihovu diferencijaciju, rast i preživljavanje (Zhou et al. 2007; Nograles et al. 2010). Ustekinumab, monoklonsko protutijelo usmjereno protiv IL-23p40/IL-12 je izuzetno učinkovito u terapiji psorijaze (Griffiths et al. 2010). IL-23 ima kritičnu ulogu u patogenezi bolesti (Cargill et al. 2007)

Th17 stanice su CD4⁺ efektorske T pomoćničke stanice koje su razvojno i funkcionalno različite od klasičnih Th1 i Th2 stanica (Bettelli et al. 2007) . Iako su definirane sposobnošću lučenja IL-17, Th17 stanice luče i mnoštvo drugih citokina kao što su IL-17A, IL-17F (Ortega et al. 2009; Cai et al. 2011) i IL-22 (Ouyang et al. 2008). Smatra se da su se razvile da bi osigurale specifični imunitet od raznih patogenih mikroorganizama (Ouyang et al. 2008) Organizmi koji mogu izazvati Th17 odgovor uključuju gram pozitivne bakterije *Propionibacterium acnes*; gram negative bakterije *Citrobacter rodentium*, *Klebsiella pneumoniae* i *Bacterioides, Borrelia*; *Mycobacterium tuberculosis*; i gljive *Candida albicans* (Chung et al. 2003; Ye et al. 2001; Infante et al. 2000; Khader i Cooper 2008, Huang et al. 2004) Ukoliko dođe do poremećaja diferencijacije Th17 stanica, kao na primjer u hiper IgE sindromu, dolazi do rekurentnih infekcija *C. albicans* i *Staphylococcus aureus* (Milner et al. 2008; Nograles et al. 2011). Osim Th17 stanica koje imaju TCR $\alpha\beta$, IL-17 luče i T limfociti koji izražavaju TCR $\gamma\delta$ (Cai et al. 2011) te CD8⁺ limfociti, pa se sve T stanice koje luče IL- 17 označavaju T17.

Osim T17 stanica, IL 17 otpuštaju i mastociti, neutrofili i urođene limfoidne stanice (Alwan i Nestle 2015).

IL-17A i IL -17F djeluju tako da potiču keratinocyte na izlučivanje neutrofilinih kemokina (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL8) i CCL20 kemokina koji privlači CCR6⁺ stanice (Nograles et al. 2008; Harper et al. 2009) te također na izlučivanje AMP (Wilson et al. 2007). CCR6⁺ stanice relevantne u upalnom procesu u psorijazi su Th17 i mDC (Nograles et al. 2008; Hendrick et al. 2009). IL-17 djeluje i na fibroblaste koji počinju lučiti IL-6 koji potiče diferencijaciju naivnih T stanica u Th17 stanice (Yao et al. 1995; Nograles et al 2010).

6.4.3 IL-22

IL-22 izlučuju Th17 i Th 22 stanice. Djeluje na keratinocyte tako da potiče njihovu ubranu proliferaciju putem STAT3 signalizacije (Zheng et al. 2007). U uzorcima krvi bolesnika sa psorijazom mogu se pronaći povećane razine IL-22 (Wolk et al. 2007). Kombinacija

djelovanja IL-22 i IL-17 inhibira diferencijaciju keratinocita, povećava njihovu mobilnost i proliferaciju (Becher i Pantelyushin 2012; Deng et al. 2016)

6.4.4 Th1 i Th2 stanice

Th1 stanice izlučuju IFN γ i TNF α . IFN γ djeluje na antigen prezentirajuće stanice pritom promovirajući izlučivanje IL-23, IL-1 (koji usmjeravaju T stanice u Th17 put), kemokina (CXCL10, CXCL11) i adhezijskih molekula DC (Madonna et al. 2010). Istraživanja su pokazala da postoji pozitivna korelacija između koncentracije IFN γ u krvi bolesnika i PASI zbroja što ukazuje na mogućnost korištenja IFN γ kao biomarkera aktivnosti bolesti (Abdallah et al. 2009). TNF α regulira antigen prezentirajuću sposobnost DC i potiče infiltraciju T stanicama. Smatra se da regulira i IL23/Th 17 put (Deng et al. 2016).

IL-4 je citokin kojega proizvode Th2 stanice. Primjena IL-4 je dovela do poboljšanja psorijaze zbog promoviranja Th2 odgovora i inhibicije izlučivanja proupalnih citokina u koži. Naime, IL-4 dovodi do smanjene transkripcije i post transkripcijskih modifikacija IL-1 i IL-6 (Onderdijk et al 2015), a IL-1 je bitan u diferencijaciji Th17 i i stimulaciji lučenja IL-17 i IL-22 (Debets et al 1995, Wei et al 1999, Debets et al 2001, Deng 2016).

6.4.5 Unutarstanični signalizacijski putevi

Interferoni tip 1, IFN γ , IL-22, IL-23 i IL-12 aktiviraju Janus kinazu (JAK) i *signal transducers and activators of transcription* (STAT) put. JAK kinaze su tirozinske kinaze vezane uz citokinske receptore koji mogu aktivirati STAT put. Aktivacija rezultira fosforilacijom, dimerizacijom i modulacijom transkripcije proupalnih gena (Laurence et al 2012; Alwan i Nestle 2015)

NF κ B je transkripcijski faktor koji igra ključnu ulogu u imunologiji. Inaktiviranim ga drže inhibitori kappa B proteina. Signali kao što su TNF α , IL-1, TLR signalizacija potiču razgradnju inhibitora što dovodi do otpuštanja NF κ B koji tada promovira transkripciju proupalnih gena (Vestrepen et al 2009; Nograles et al 2010).

Odgovor keratinocita i T limfocita je moduliran intracelularnim cikličkim adenozin monofosfatom (cAMP). cAMP hidrolizira enzim fosfodiesteraza 4 (PDE4). Lijekovi koji djeluju kao inhibitori PDE4 povišuju razinu cAMP u stanici (Schafer et al. 2014) što dovodi do smanjenog izlučivanja proupalnih, a povećanog izlučivanja protuupalnih citokina (van der Kerkhof PC 2012; Alwan i Nestle 2015).

6.5 Mikrocirkulacija

Za razliku od normalne kože, kapilare u području kože koja je zahvaćena psorijazom su dilatirane, zavojite te lako propusne što olakšava migraciju leukocita u kožu. *Vascular Endothel Growth Factor* (VEGF) i angiopoetini su neki od faktora za koje se smatra da imaju ulogu u razvoju psorijaze.

Dokazi o ulozi endotela u psorijazi su: povećana ekspresija VEGF, povezanost psorijaze s varijantama VEGF gena, psorijaziformna upala kože miševa u kojih je transgenetski povećana ekspresija VEGF u epidermisu te efikasnost lijekova koji djeluju na angiogenezu u životinjskim modelima (Nestle et al. 2009).

7. KOMORBIDITETI

Nizom istraživanja je utvrđeno da se određene bolesti pojavljuju češće u pacijenata koji boluju od psorijaze nego u općoj populaciji. Te bolesti su među ostalima i Chronova bolest, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, depresija, metabolički sindrom, psorijatični artritis i nealkoholni steatohepatitis i tumori (Griffiths, Barker 2007).

Ono što još uvijek istraživanjima nije utvrđeno je uzročno posljedična povezanost između psorijaze i nekih njenih komorbiditeta. Najvažnije područje istraživanja je povezanost psorijaze i kardiovaskularnih bolesti zbog velikog utjecaja kardiovaskularnih bolesti na duljinu života pacijenata koji boluju od psorijaze (Abuabara et al. 2010). Mehanizam kojim se to objašnjava se naziva psorijatični marš (Griffiths, Barker 2007). To je hipoteza o psorijazi kao sustavnoj upalnoj bolesti, a temelji se na spoznaji da je u pacijenata koji boluju od psorijaze pronađena povišena razina upalnih proteina i citokina u krvi (Arican et al. 2005; Kagami et

al. 2010). Slične upalne biljege pronalazimo i u lezija na koži te se smatra da je nalaz u krvi odraz upalnih zbivanja u koži (Suarez-Farinas et al.2012). Smatra se da stanje sustavne upale dovodi do razvoja inzulinske rezistencije koja dovodi do disfunkcije endotela, a to dovodi do smanjene proizvodnje dušikovog monoksida što može dovesti do stvaranja aterosklerotskih plakova koji mogu dovesti do infarkta mozga ili srca (Boehncke i Schon 2015) Nekoliko istraživačkih grupa (Boehncke S et al. 2011, Boehncke WH et al 2011, Brezinski et al 2014) je objavilo dokaze koji podržavaju tu teoriju, ali nedavne studije nisu utvrdile povezanost između povećanog rizika smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i psorijaze (Horreau et al. 2013, Downlatshai et al 2013). Također nije jasno dolazi li do povećane učestalosti tumora (pogotovo tumora kože i limfoma) u bolesnika zbog same psorijaze ili zbog njene terapije (Gelfand et al. 2006).

Osim fizičkih, psorijaza je povezana i sa psihosocijalnim komorbiditetima. Anksioznost, depresija su češće u pacijenata koji boluju od psorijaze u odnosu na opću populaciju. Takvim pacijentima se teško prilagoditi na kroničnu, promjenjiva i nepredvidivu prirodu bolesti. Bitna komponenta koja uzrokuje psihički stres je očekivana negativna reakcija drugih ljudi, stigmatizacija i sramoćenje što dovodi do izbjegavanja i isključivanja pacijenata iz društvenog života. Depresija se javlja u više od 60% pacijenata (Esposito et al. 2006). Suicidalne misli su učestalije kod pacijenata koji boluju od psorijaze u usporedbi sa zdravim kontrolama i pacijentima koji boluju od drugih kožnih bolesti (Kurd et al.; Picardi et al.; di Meglio et al. 2014).

Istraživanja povezanosti psorijaze i njenih komorbiditeta su bitna zbog toga što utječu na dijagnostičke i terapijske smjernice. Potrebno je uvesti screening za najvažnije komorbiditete i uputiti pacijenta odgovarajućem specijalistu u slučaju pojave komorbiditeta. Posebno važno je rano otkrivanje psorijatičnog artritisa. (Boehncke, Schon 2015)

8. LIJEČENJE

Kao i za druge imunološki posredovane bolesti, univerzalno učinkovit lijek ne postoji, liječenje je usmjereno prema smanjivanju aktivnosti i simptoma bolesti. Ipak, mnoge metode liječenja mogu značajno reducirati ili čak i potpuno ukloniti znakove psorijaze. Nažalost, ne postoji metoda kojom bi se odredilo koji je lijek najpogodniji za pojedinog pacijenta.

Terapija izbora ovisi o aktivnosti bolesti koja se procjenjuje prema PASI vrijednosti. U liječenju blažih do srednje teških oblika bolesti koristi se lokalno liječenje (acetilsalicilna kiselina, kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina, analozi vitamina D). Ako se radi o psorijazi intertriginoznih područja, u liječenju se upotrebljavaju topički inhibitori kalcineurina (takrolimus, pimekrolimus). Negativne strane lokalno liječenje su nepraktičnost u smislu vremena potrebnog za primjenu lijeka, moguće lokalne nuspojave kao što je iritacija kože.

U liječenju srednje teških do teških oblika psorijaze koristi se fototerapija u kombinaciji sa sustavnom terapijom. Od oblika fototerapije se koristi uskospektralna UVB terapija te fotokemoterapija PUVA. I fototerapija i fotokemoterapija učinkovite su metode liječenja, ali zahtijevaju puno vremena i pomažu u kratkotrajnoj kontroli bolesti. Dugotrajna upotreba PUVA je ograničena karcinogenim potencijalom ove metode liječenja.

Sustavna terapija psorijaze uključuje acitretin, metotreksat, ciklosporin, a u nekim zemljama je odobrena primjena estera fumarinske kiseline. Od sustavne terapije, kao lijek prvog izbora često se koristi metotreksat, antagonist folne kiseline, zbog svojih imunosupresivnih, citostatičkih i protuupalnih učinaka. Unatoč činjenici da poviše nabrojeni sustavni lijekovi imaju interakcije s mnogim drugim lijekovima i pokazuju svojstvo kumulativne organotoksičnosti, svi se osim ciklosporina mogu upotrebiti kao terapija održavanja. Takva primjena zahtjeva redovan nadzor te pažljiv odabir pacijenata koji su kandidati za takvu terapiju. Teže bolesti (hipertenzija, poremećaj funkcije bubrega, poremećaj funkcije jetre, infekcije, imunodeficijencije, malignomi) te trudnoća i dojenje su kontraindikacije za primjenu ovih lijekova.

U slučaju da psorijaza ne odgovara na lokalnu i konvencionalnu sustavnu terapiju, koristi se treća linija terapije koja se odnosi na biološke lijekove.

8.1 Biološki lijekovi

U zadnjem desetljeću, došlo je do značajnog napretka u poznavanju patogeneze psorijaze, na čemu je utemeljen razvoj ciljanih lijekova koji djeluju na molekule i procese koje su od centralne važnosti u razvoju psorijaze. Odobreno je pet bioloških lijekova (etanercept, adalimumab, infliksimab, ustekinumab, secukinumab).

TNF α inhibitori su etanercept, infliksimab i adalimumab. Etanercept je fuzijski protein humanog TNF receptora i imunoglobina G. Djeluje tako da veže TNF i limfotoksin i sprječava njihovu biološku aktivnost. Infliksimab je kimerično (75% humano, 25% mišje) monoklonsko protutijelo koje veže i topljive i transmembranske oblike TNF α i inhibira vezivanje TNF α s receptorima. Adalimumab je potpuno humano rekombinantno monoklonsko protutijelo. Nuspojave ovih lijekova mogu biti vrlo ozbiljne kao što su reaktivacija latentne tuberkuloze i oportunističke infekcije. Također se dovode u vezu s povećanom incidencijom tumora.

Ustekinumab je potpuno humano rekombinantno monoklonsko protutijelo usmjereno na p40 podjedinicu koja je zajednička IL-12 i IL-23. Djeluje na Th17 limfocite tako da sprječava njihovu klonalnu ekspanziju.

Secukinumab je potpuno humano rekombinantno monoklonsko protutijelo usmjereno na IL-17A, koji je ključan citokin kojega izlučuju brojne upalne stanice, a djeluje na keratinocite.

Centralna uloga IL23/Th17 puta je potvrđena usporedbom učinkovitosti biološke terapije usmjerene na inhibiciju TNF i one usmjerene na inhibiciju IL-17 i p40 koja je pokazala veću učinkovitost druge skupine (Griffiths et al. 2010)

Biološka terapija, iako dokazaneučinkovitosti, ima i negativne strane. Najmanje jedna trećina bolesnika ne odgovara na terapiju (Gudjonsson et al. 2012) ili dolazi do gubitka početnog odgovora na terapiju zbog razvoja protutijela usmjerenih na lijekove što uzrokuje smanjenu

učinkovitost lijeka ili može potaknuti nuspojave (Sathish et al. 2013, Vincent et al. 2013). Također, biološki lijekovi predstavljaju značajan ekonomski teret zbog toga što su skupi te nelagodu u bolesnika zbog toga što se primjenjuju parenteralno injekcijama (Poulin et al. 2009, Liu et al. 2012).

Zbog ovih nedostataka bioloških lijekova, razvijaju se i lijekovi koji su organski spojevi, malih molekularnih masa, a djeluju na signalizacijske putove u stanicama (apremilast, tofacitinib). Iako je njihova učinkovitost manja od učinkovitosti bioloških lijekova, imaju prednosti u obliku niže cijene i oralnog puta uzimanja (di Meglio et al. 2014).

9. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojem mentoru, doc. dr. sc. Krešimiru Kostoviću, dr. med. na strpljenju, materijalima i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

10. LITERATURA

Abdallah, M., Abdel, M., & Kotb, A. (2009). Serum interferon γ is a psoriasis severity index and prognostic marker. *Cutis* , 163-8.

Abuabara, K., Afzar, R., Shin, D., Neimann, A., & Troxel, A. (2010). Cause specific mortality in patients with severe psoriasis a population based cohort study in the UK. *Br J Dermatol* , 586-92.

Alwan, W., & Nestle, F. O. (2015). Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol* , s2-s6.

Arıcan, O., Aral, M., Sasmaz, S., & Cıragil, P. (2005). Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* , 2005: 273–279.

Ayala, F. (2007). Clinical presentation of psoriasis. *Reumatismo* , 59: 40–45.

Basavaraj, K., Ashok, N., & Rashmi, R. (2010). The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* , 1351-61.

Becher, P., & Pantelyushin, P. (2012). Hiding under the skin. *Nat Med* .

Begsen, P., Trommler, P., Vollmer, S., & Prinz, J. (2010). Ezrin, maspin and hea shock proteiin 27 potential targets of a streptococcal induced autoimmuner response in psoriasis. *J Immunol* , 5392-402.

Bettelli, E., Korn, T., & Kuchroo, V. (2007). Th17. the third member of the effector T cell triology. *Curr Opin Immunol* , 19:652-7.

Boehncke, S., Salgo, R., & Garbaviciene, J. (2011). Effective continuous systemic therapy of severe plaque type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* , 1187-93.

- Boehncke, W., Boehncke, S., Tobin, A., & Kirby, B. (2011). The psoriatic march: concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* , 303-07.
- Boehncke, W.-H., & Schon, M. P. (2015). Psoriasis. *Lancet* , 983-984.
- Bowcock, A. M. (2005). The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* , 93-122.
- Brezinski, E., Follansbee, M., Armstrong, E., & Armstrong, A. (2014). Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Pharm Des* , 20. 513-528.
- Cai, Y., Shen, X., Ding, C., Qi, C., Li, K., Li, X., et al. (2011). Pivotal role of dermal IL-17-producing gd T cells in skin inflammation. *Immunity* , 35:596–610.
- Cai, Z., Sheng, Ding, Qi, & LI. (2011). The pivotal role of dermal IL 17 producing T cells in skin inflammation. *Immunity* .
- Capon, H., Burden, A., Trembath, A., & Barker, J. (2012). Psoriasis and other complex trait dermatoses: From Loci to functional pathways. *J Invest Dermatol* , 132: 915–922.
- Cargil, M., Schrodin, S., Chang, M., Garcia, V., & Brandon, R. (2007). A large scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as a psoriasis risk genes. *Am J Hum Genetic* .
- Cargill, M., Schrodin, S., Chang, M., Garcia, V., Brandon, R., Callis, K., et al. (2007). A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* , 80: 273–290.
- Chamian, F., Lowes, M., & Lin, S. (2005). Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* , 102:2075-80.

Chandra, A., Ray, Q., Senapati, S., & Chatterjee, R. (2015). Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol* , 313-320.

Chandran, V., & Raychaudhuri, S. (2010). Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun* , 34: J314–J321.

Chung, D., Kasper, D., & Panzo, R. (2003). CD4+ cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17 dependent mechanism. *J Immunol* , 170: 1958-63.

Debets, R., Hegmans, J., Troost, R., & Benner, R. (1995). Enhanced production of biologically active interleukin-1 α and interleukin-1 β by psoriatic epidermal cells ex vivo: evidence of increased cytosolic interleukin-1 β levels and facilitated interleukin-1 release. *Eur J Immunol* , 25:1624–1630.

Debets, R., Timmans, & Homez. (2001). Two novel IL-1 family members, IL-1 δ and IL-1 ϵ , function as an antagonist and agonist of NF- κ B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2. *J Immunol* .

Deng, Y., Chang, C., & Qianjin, L. (2016). The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review. *Clin Rev Allerg Immunol* .

Di Cesare, A., Di Meglio, P., & Nestle, F. (2009). The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* , 129: 1339–1350.

Di Meglio, P., Villanova, F., & Nestle, F. O. (2014). Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* , 1-21.

Downlatshahi, E., Kavousi, M., & Nijsten, T. (2013). Psoriasis not associated with atherosclerosis and cardiovascular events. the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* , 129: 1601-03.

Downs, A., & Dunnill, M. (2000). Exacerbation of psoriasis by interferon alpha therapy for hepatitis C. *C Clin Exp Dermatol* , 351-2.

- Elder, J. (2006). PSORS1 linking genetics and immunology. *J Invest Dermatol* , 1205-06.
- Elder, J., Bruce, A., Gudjonsson, J., Johnston, A., & Stuart, P. (2010). Molecular dissection of psoriasis: Integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol* , 130: 1213–1226.
- Ganguly, D., Chamilos, G., Lande, R., J, G., Meller, S., Facchinetti, V., et al. (2008). Self-RNA- antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TRL7 and TRL8. *J Exp Med* , 1983-94.
- Gao, Z., Tseng, C., & Strober, B. (2008). Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *Plos ONE* .
- Gelfand, J., Shin, D., Neimann, A., Wang, X., Margolis, D., & Troxel, A. (2006). The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Derm* , 126:2194-201.
- Ghoreschi, K., Thomas, P., & Breit, S. (2003). IL-4 therapy of psoriasis induces th2 response and improves human autoimmune disease. *Nat Med* , 40-46.
- Griffiths, C., & Barker, J. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* , 370: 263–271.
- Griffiths, C., Christophers, C., Barker, J., Chalmers, R., Chimenti, S., Krueger, G., et al. (2007). A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* , 156: 258–262.
- Griffiths, C., Strober, B., & van der Kerkhof, P. (2010). Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. *N Eng J Med* , 362.118-28.
- Harden, J., Krueger, J., & Bowcock, A. (2015). The imunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun* .
- Harper, E., Guo, C., & Rizzo, H. (2009). Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* , 2175-2183.

- Hawkes, J., Nguyen, G., Fujita, M., & Florell, S. (2016). microRNAs in psoriasis. *J Invest Dermatol* , 136: 365-371.
- Hendrick, M., Lonsford, A., & Shirakawa, A. (2009). CCR6 is required for psoriasis like inflammation in mice. *J Clin Invest* , 119:2317-2329.
- Horn, E., Fox, K., Patel, V., Chiou, C., Dann, F., & Lebwohl, M. (2007). Association of patient reported psoriasis severity index with income and employment. *J Am Acad Dermatol* , 57: 963-71.
- Horreau, C., Pouplard, C., & Brenaut, E. (2013). Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriathic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Dermatol Venereol* , 27. 12-29.
- Hou, R., Yin, G., Yin, P., Liu, R., & Yang, Y. (2013). DNA methylation of dermal MSCs in psoriasis. *J Dermatol Sci* , 103-109.
- Huang, W., Na, L., & Fidel, P. (2004). Requirement of interleukin 17A for Systemic anti Candida Albicans host defence in mice. *J Infect Dis* , 190.624-631.
- Infante- Duarte, C., Horton, H., & Byrne, C. (2000). Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol* , 165.6107-6115.
- Joyce, C., Zhou, X., & Xia, J. (2011). Deep sequencing of small RNAs from human skin reveals major alterations in skin microbiome. *Hum Mol Genet* , 4025-40.
- Kagami, S., Rizzo, H., Lee, J., Koguchi, Y., & Blauvelt, Q. (2010). Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatolog* , 130: 1373–1383.
- Khader, S., & Cooper, A. (2008). IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokines* , 41.79-83.
- Kumar, V., & Sharma, A. (2010). Neutrophils. Cinderella of innate immune system. *Int Immunopharmacol* .

- Kurd, S., Troxel, A., Crits- Christoph, P., & Gelfand, J. (2010). The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: A population-based cohort study. *Arch Dermatol* , 146: 891–895.
- Laurence, A., Ghoreschi, K., & Hirahara, K. (2012). Therapeutic inhibition of the Janus Kinases . *Inflammation and Regeneration* , 16-22.
- Lee, E., Treppicchio, W., & Oestreicher, J. (2004). Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* , 199:125-30.
- Lerman, G., Avivi, C., & Mardoukh, C. (Plos One). MiRna expression in psoriatic skin: reciprocal regulation of hsa-miR-99a and IGF1R. 2011 .
- Liu, Y., Wu, E., Bensimon, A., Fan, C., Bao, Y., Ganguli, A., et al. (2012). Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis and rheumatoid arthritis. *Adv Ther* , 29: 620–634.
- Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and Therapy of Psoriasis. *Nature* , 866-873.
- Lowes, M. A., Suarez-Farinas, M., & Krueger, J. G. (2014). Immunology of Psoriasis. *Annu Rev. Immunology* , 227-255.
- Madonna, S., Scarponi, S., Sestito, R., Pallotta, S., Calvani, A., & Albanesi, C. (2010). The IFN dependent suppressor of cytokine signaling promoter activity is positively regulated by IFN regulatory factor 1 Sp1 but repressed by growth factor independence 1b. *J Immunol* , 2467-81.
- Milner JD, B. J. (2008). Impaired TH17 differentiation in subjects with autosomal dominant hyper IgE syndrome. *Nature* , 452: 773-776.
- Monteleone, G., Pallone, F., MacDonald, T., Chiementi, S., & Costanzo, A. (2011). Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clinical Science* , 1-11.

- Nair, R., Duffin, K., Helms, C., Ding, J., & Stuart, P. (2009). GWAS reveals association of psoriasis with IL-23 and NFkB pathways. *Nat Genet* , 41: 199-204.
- Nair, R., Ruether, A., Stuart, P., & Jenisch, S. (2008). Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* , 1653-61.
- Naldi, L., Chatenoud, L., Linder, D., Belloni Fortina, A., & Peserico, A. (2005). Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis Results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* , 125: 61–67.
- Nestle FO, T. L. (1994). Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 cell type cytokines . *J Clin Invest* , 94.202-9.
- Nestle, F. O., Kaplan, D. H., & Barker, J. (2009). Psoriasis. *The New England Journal of Medicine* , 496-509.
- Nestle, F., Conrad, C., & Tun KYi, A. (2008). Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon alpha production. *J Exp Med* , 1335-43.
- Nickloff, B., Qin, J., & Nestle, F. (2007). Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol* , 45-56.
- Nograles, K. E., Davidovici, B., & Krueger, J. G. (2010). New insights in the Immunologic Basis of Psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* , 3-9.
- Nograles, K., Zaba, L., & Gutman-Yassky, E. (2008). Th17 cytokines interleukin 17 and 22 modulate distinct inflammatory keratinocyte response pathways . *Br J Dermatol* , 159. 2175-2183.
- Onderdijk, A., Kurek, D., Kant, M., & Florencia, E. (2015). IL-4 downregulates IL-1 β and IL-6 and Induces GATA3 in Psoriatic Epidermal Cells: Route of Action of a Th2 Cytokine. *J Immunol* .

- Ortega, C., Romero, P., & Fernandez, A. (2009). IL-17-producing CD8+ lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *J Leukoc Biol* , 86: 435–443.
- Ouyang, W., Kolls, J., & Zheng, Y. (2008). The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* , 28:454-67.
- Ozden, M., Tekin, N., Gurer, M., & Akdemir, D. (2011). Environmental risk factors in pediatric psoriasis: A multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol* , 28:306–312.
- Parisi, R., Symmons, D., Griffiths, C., & Aschcroft, D. (2013). Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Investig Dermatol* , 133:377–385.
- Peric, M., Koglin, S., & Kim, S. (2008). IL17A enhances vitamin D3 induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J Immunol* , 8504-8512.
- Picardi, A., Lega, I., & Tarolla, E. (2013). Suicide risk in skin disorders. *Clin Dermatol* , 31: 47–56.
- Pouloin, Y., Langley, R., Teixeira, H., Martel, M., & Cheung, S. (2009). Biologics in the treatment of psoriasis: Clinical and economic overview. *J Cutan Med Surg* , 13: S49– S57.
- Prinz, J. (2001). Psoriasis vulgaris—A sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* , 26: 326–332.
- Raaby, L., Langkilde, A., & Kjellerup, R. (2015). Changes in mRNA expression precede changes in microRNA expressions in lesional psoriatic skin during treatment with adalimumab. *Br J Dermatol* , 436-47.

- Rich, P., Sigurgeirsson, B., Thaci, D., Ortonne, J., & Paul, C. (2013). Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol* , 168: 402–411.
- Sabat, R., Philipp, S., & Hoflich, C. (2007). Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* , 779-98.
- Satsch, J., Sethu, S., Bielsky, M., de Haan, L., & French, M. (2013). Challenges and approaches for the development of safer immunomodulatory biologics. *Nat Rev Drugs Discov* , 12: 306–324.
- Schafer, P., Parton, A., & Capone, L. (2014). Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity . *Cell Signal* , 2016-2029.
- Schun, M., Henning, W., & Boehncke, M. (2005). Medical progress. Psoriasis. *N Eng J Med* , 1899-1912.
- Strange, A., Capon, F., & Spencer, C. (2010). A genome wide-association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* , 42: 985-90.
- Tonel, G., Conrad, C., Laggner, U., Di Meglio, P., & Grys, K. (2010). Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *J Immunol* , 185: 5688–5691.
- Trembath, R., Clough, R., & Rosbotham, J. (1997). Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide research in psoriasis. *Hum Mol Gen* , 6: 813-20.
- Trowbridge, R., & Pittelkow, M. (2014). Epigenetics in pathogenesis and pathophysiology of psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol* , 111-18.
- Tsoi, L., Spain, S., & Ellinghaus, E. (2015). Enhanced meta analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. *Nat Commun* , 6916.

- Tsoi, L., Spain, S., & Knight, J. (2012). Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genetic* , 44: 1341-8.
- Verstepen, L., Carpentier, I., & Verhelst, K. (2009). A20 binding inhibitors of NFkB and apoptosis signaling. *Biochem Pharmacol* , 105-114.
- Vincent, F., Morand, E., Murphy, K., Mackay, F., & Mariette, X. (2013). Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: A real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* , 72: 165–178.
- Watt, F. (1989). Terminal differentiation of epidermal keratinocytes. *Curr Opin Cell Biol* , 1: 1107–1115.
- Wei, L., Debets, R., Hegmans, Benner, & Prens. (1999). IL-1 β and IFN- γ induce the regenerative epidermal phenotype of psoriasis in the transwell skin organ culture system. *J Pathol* .
- Wilson, N., Boniface, K., Chan, J., McKenzie, B., Blumenschein, W., & Mattson, J. (2007). Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* , 8: 950–957.
- Wolf, P., Mascia, F., Dharamsi, A., Howard, O., & Cataisson, C. (2010). Gene from a psoriasis susceptibility locus primes the skin for inflammation. *Sci Trans Med* , 61ra90.
- Wolk, K., Witte, E., Wallace, E., & Doecke, W. (2006). IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense. *Eur J immunol* .
- Yao, Z., Painter, S., & Fanslow, W. (1995). Human IL 17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunology* , 5483-5486.
- Ye, P., Garvey, P., & Zhang, P. (2001). Interleukin-17 and lung host defence against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Resp Cell Mol Bio* , 25.335-340.

Yin, X., Low, H., & Wang, L. (2015). Genome wide meta analysis identifies multiple novel associations and ethnic heterogeneity of psoriasis susceptibility. *Nat Commun* , 7001.

Yin, Y., Yang, S., Zhang, F., Kong, Y., Xiao, F., Hou, F., et al. (2009). Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: A hospital-based case-control study in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* , 23:132-137.

Zheng, Y., Danilenko, D., & Valdez, P. (2007). il-22 mediates IL-23 induced inflammation and acanthosis. *Nature* .

Zhou, L., Ivanov, S., & Spolski, R. (2007). IL6 programs Th17 cell differentiation by promoting engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol* , 8:967-74.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 18.11. 1991. u Splitu, gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2010.